

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR PROF. GEORGES BICKEL

Contribution à l'étude de
l'hépatite d'inoculation

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

CYRUS MOAYAD

DE

KERMANCHAH (IRAN)

THÈSE N° 2510

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
CLINIQUE DE MÉDECINE INTERNE

FACULTÉ DE MÉDECINE
DIRECTEUR PROF. GEORGES BICKEL

Contribution à l'étude de
l'hépatite d'inoculation

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

CYRUS MOAYAD

DE

KERMANCHAH (IRAN)

THÈSE N° 2510



GENÈVE

COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE

1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur G. BICKEL, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 27 juillet 1957.

Le doyen : ERIC MARTIN.

Thèse N° 2510

...Que notre Maître, le professeur Georges Bickel, veuille bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre profonde reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

L'enseignement qu'il nous a prodigué lors de nos études, les nombreux conseils dont nous avons été le bénéficiaire, nous guideront et inspireront toute notre carrière médicale.

Nos plus vifs remerciements vont également à M. le Docteur Robert Junet, privat-docent, qui, avec une constante bienveillance nous a voué son temps précieux en nous dirigeant dans l'élaboration de ce travail.

A la mémoire de mon père qui a accompli son devoir de médecin jusqu'au sacrifice de sa vie et qui me servira toujours d'exemple.



A ma mère, grâce à laquelle j'ai pu poursuivre mes études de médecine.

Mes sincères remerciements à Firouz Farahmand, ami de tous les jours, en souvenir de notre temps d'études à Genève.

1. Historique

Au siècle passé déjà, on a rapporté des cas d'ictère après vaccination d'ouvriers d'une Compagnie de Navigation à Brême, (Lurtmann 1885). Le problème prend toute son importance quelques années avant et surtout pendant le deuxième conflit mondial.

En 1937, Mac Nelly démontre des cas d'ictères consécutifs à l'utilisation de sérum de convalescents de la rougeole, ictères grevés d'une haute mortalité de 12%.

A cette époque, BRADLEY rapporte la mort de deux enfants d'une famille heureuse habitant près d'Oxford, décès dus à une atrophie jaune du foie provoquée par l'administration de simple sérum de convalescents de rougeole environ dix semaines auparavant.

Au cours de la même année 1937, Findlay et Mac Callum montrent le pouvoir ictérigène du vaccin préventif de la fièvre jaune. A cette occasion ils ont trouvé 89 ictériques parmi 3100 vaccinés, après une incubation de 2 à 7 mois.

En 1938, pour la première fois, à la Clinique médicale de Genève, le Dr Robert **JUNET** et le Dr W. **JUNET** ont montré la possibilité de contracter un ictère après une simple transfusion sanguine. Il s'agissait du sang d'un donneur apparemment sain mais qui se trouvait à la fin de la période d'incubation d'un ictère. Transfusé à une femme en traitement pour thrombocytopénie, ce sang reproduisit chez elle un ictère identique d'allure à celui dont souffrit le donneur.

En 1939, au Brésil, l'administration de sérum de convalescents de la rougeole donne lieu à des cas d'ictères après quelques semaines.

Pendant la dernière guerre, pour faciliter les secours aux blessés, on a procédé à des mélanges (pool) de sang provenant de nombreux donneurs différents ce qui eut pour conséquence une énorme propagation d'ictères d'inoculation comme l'indique le chiffre impressionnant de 28.585 ictériques parmi les troupes américaines vaccinées contre la fièvre jaune (1942).

Les incidents d'hépatite chez les receveurs de ces mélanges de plasma (pooled plasma) ont atteint la fréquence de 7,5 %, tandis que celle-ci n'est que de 1 % chez les receveurs de sang pur.

Williamson et Morgan (1943) ont étudié les effets de la transfusion chez les malades souffrant de maladies vasculaires, ils ont trouvé 9 ictériques dont l'affection était apparue de 49 à 107 jours après la dernière transfusion.

Beeson et ses collaborateurs (1944) trouvent un pourcentage de 44,7 % d'hépatite parmi 266 soldats britanniques ayant reçu le sérum de convalescents des oreillons 44 à 123 jours auparavant.

Vers la fin de la guerre, en étudiant les malades ayant reçu une fois ou l'autre du sang ou un produit provenant de sang humain, J.E. Gordon, et, plus tard, Sawyer et ses collaborateurs, et d'autres auteurs encore, ont remarqué que la propriété ictérogène se limite à certains lots de sérum ou de vaccin, tandis que d'autres ne causent aucune complication d'hépatite.

Pendant la guerre de Corée, sur 587 blessés de guerre, on a noté 21,9 % de cas d'ictères chez ceux qui avaient reçu du sang et du plasma, et un pourcentage de 3,6 % seulement chez ceux qui n'avaient reçu que du sang pur.

Depuis la fin de la guerre, on a encore noté un peu partout dans le monde des cas d'hépatite d'inoculation. Ces observations ont révélé la gravité et l'importance du problème au point de vue de la santé et du bien-être de l'humanité. C'est ce qui a retenu l'attention de l'Organisation mondiale de la Santé qui, dans sa troisième assemblée, chargea son Conseil exécutif de la nomination d'un Comité d'experts pour l'étude de ce problème. Dans son rapport (Liège 21-26 juillet 1952) le Comité en question insiste sur l'importance de l'hépatite d'inoculation tant pour le malade que pour le médecin qui pourra lui-même être respon-

sable de la transmission de la maladie d'un homme à l'autre, transmission qui peut donner lieu à des accidents graves comme l'atrophie jaune aiguë du foie. Une simple injection pouvant être si lourde de conséquences, il faut que le Corps médical en soit averti et prenne les mesures de désinfection nécessaires pour éviter la propagation de ce virus dont les méfaits sont apparus et apparaissent parfois encore avec une fréquence inquiétante, surtout à une époque où la thérapeutique parentérale prend une extension sans cesse croissante.

INTRODUCTION

Nous connaissons à l'heure actuelle deux sortes d'hépatites à virus : « **l'hépatite épidémique ou infectieuse** », et « **l'hépatite d'inoculation ou sérique** », formes étroitement apparentées bien que chacune d'entre elles présente des caractéristiques qui lui sont propres.

L'hépatite d'inoculation est une complication intempestive d'un geste médical ou chirurgical qui, par le danger d'une grave atteinte hépatique pouvant parfois survenir, constitue un des points noirs de la médecine actuelle. Elle tend souvent à réduire à néant les efforts de praticiens et de chirurgiens dévoués à leur profession et à leurs patients, avec des conséquences néfastes qui aggravent les méfaits et la nuisance de la maladie primaire.

La transfusion sanguine et d'autres traitements par voie parentérale qui ont sauvé tant de vies humaines, autrement perdues, ont rendu de précieux services en mettant à la disposition des médecins un arsenal puissant dans la lutte contre les maladies. Ces méthodes constituent les bases essentielles de nos thérapeutiques actuelles, en dépit des accidents et des déceptions qu'elles peuvent occasionner.

On connaissait déjà, entre autres, pour ce qui concerne la transfusion sanguine, les accidents anaphylactiques, hémolytiques, pléthoriques, pyrogènes, toxiques, microbiens (Lues), etc., mais il y a une vingtaine d'années le monde médical a été frappé par un accident nouveau dont le domaine s'étend bien au-delà de la transfusion et des injections habituelles et que notre maître, le Professeur **BICKEL**, considère comme « **une conséquence inattendue du progrès de la médecine** ».

En fait, il s'agit d'une maladie due au transfert accidentel d'un virus présent dans le sang d'un porteur sain à un sujet réceptif. La responsabilité de cette contamination est partagée entre le virus de la maladie d'une part, et le personnel sanitaire auquel incombe la manipulation de sang humain d'autre part.

Chaque médecin ou auxiliaire du Corps médical devrait sans cesse avoir présent à l'esprit le fait que non seulement la transfusion de sang et de ses composants (plasma, thrombine) mais un simple coup de lancette pour prise de sang, une seule ponction veineuse à but diagnostique : sédimentation globulaire, réaction de Wassermann, glycémie, etc., peuvent suffire à transmettre une hépatite d'inoculation. Il en est de même avec diverses vaccinations à partir de sang humain ou de ses dérivés, avec l'administration de sérums prophylactiques et thérapeutiques, avec les injections en série pratiquées dans certaines maladies (insuline, arsenobenzènes, calcium, vitamines, bismuth, cardio-toniques et sels d'or), de même qu'avec les antibiotiques modernes, pénicilline surtout (Hugues) ainsi qu'à la suite de toute opération chirurgicale et même non chirurgicale (tatouage) dans laquelle les instruments sont imparfaitement stérilisés. Dans tous ces cas pourra, une fois ou l'autre se développer une hépatite d'inoculation susceptible dans certains cas malheureux d'emporter le malade.

Les études et les recherches consacrées à ce problème ont révélé que les accidents provoqués par le sang pur sont beaucoup moins fréquents que ceux dus au plasma et particulièrement dans le cas où celui-ci provient d'un grand nombre de donneurs (pool de plasma). Lehane et autres (1949) rapportent à ce propos les chiffres suivants :

Incidents hépatiques de la transfusion de sang pur . . . = 0,8 %
Incidents d'un Pool de plasma d'un nombre limité

à 10 donneurs = 1,3 %
Et enfin les incidents d'un Pool de plasma provenant

d'un nombre assez élevé de donneurs (environ 300) = 11,9 %

Les observations et les rapports faits sur les blessés de guerre coréens, ainsi que d'autres statistiques anglo-saxonnes, démontrent d'une façon évidente le danger que présentent les Pools de plasma provenant de nombreux donneurs ; il suffit en effet d'un seul sujet contaminé pour transmettre le virus à tout le Pool dont une quantité minime, inférieure à un millimètre cube,

pourra suffire à provoquer l'hépatite chez le receveur, ce qui fut le cas chez des milliers de soldats transfusés ou vaccinés en masse pendant la dernière guerre mondiale.

* * *

Dans la littérature ce type d'hépatite se trouve mentionné sous les désignations les plus diverses : **Hépatite à virus** (laquelle comprend aussi l'hépatite épidémique), **Hépatite de transfusion**, **Hépatite post-vaccinale**, **Hépatite d'inoculation**, Bradley en 1946, l'appela : « **Homologous serum jaundice** » (ictère de serum homologue). Quant au Comité d'experts de l'O.M.S. (1952), il a adopté le terme d'**Hépatite sérique**, mais il faut bien le dire, dans l'état actuel de nos connaissances sur cette maladie aucune désignation ne peut être considérée comme définissant la maladie d'une manière complète et définitive.

Le diagnostic différentiel entre les deux types d'hépatites a virus

La ressemblance des symptômes des deux affections est telle qu'on ne dispose pas, à l'heure actuelle, de critère absolu pour poser, à coup sûr, le diagnostic différentiel entre l'hépatite infectieuse et l'hépatite d'inoculation sur des bases purement cliniques. Cependant le médecin dispose souvent de données épidémiologiques et anamnestiques de première importance pour trancher ce problème.

La notion de l'existence d'une épidémie d'ictère ou d'interventions quelconques à travers la peau ou les muqueuses (opération, extraction dentaire, transfusion, vaccination, injections) suivies de jaunisse après un délai d'au moins 6 semaines, constitue déjà un élément d'appréciation. En plus de ces investigations primordiales le praticien doit cependant s'appuyer sur les caractères différentiels suivants :

1) **Période d'incubation** : seul critère de grande valeur diagnostique, cette période est beaucoup plus longue dans l'hépatite d'inoculation. On admet généralement les chiffres suivants :

pour l'hépatite épidémique : de 2 à 6 semaines,

pour l'hépatite d'inoculation : de 7 à 22 semaines

(en moyenne 8 à 12 semaines)

2) **Point de vue clinique.**

Hépatite épidémique : Début brusque

Température : supérieure à 38°
(dans la majorité
des cas)

Hépatite d'inoculation : Début : insidieux
Température : inférieure à 38°
(dans la majorité
des cas)

En outre on peut observer :
des éruptions cutanées
des douleurs articulaires
et des splénomégalias consi-
dérables.

3) Age et sexe.

L'hépatite épidémiques s'observe couramment chez les enfants et les adolescents. Dans certains pays des Balkans et du Moyen-Orient elle apparaît chez ceux-ci aussi souvent que la rougeole dans les pays européens.

Par contre l'hépatite d'inoculation apparaît aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte ou le vieillard (on l'a vu apparaître chez le nourrisson et chez un sujet âgé de 82 ans). Le sexe n'y joue aucun rôle (sur 29 ictériques par sérum homologue, il y avait 15 femmes pour 14 hommes) « Brightman & Korns, 1947 ».

4) Influence des saisons :

La fréquence de l'hépatite épidémique a son point culminant au moment des changements de saison et en hiver ; le plus grand nombre de cas se présentant entre les mois d'octobre et de mars. Quant à l'hépatite d'inoculation elle peut apparaître dans n'importe quelle période de l'année.

5) Contagion :

L'hépatite infectieuse est contagieuse spécialement dans les pays tropicaux et chez les populations hygiéniquement sous-développés où l'on voit de grandes épidémies. Les aliments souillés par les excréments des malades (eau, lait, fruits, légumes verts, etc.) sont responsables de la propagation, la mouche en est souvent le vecteur, comme pour d'autres maladies infectieuses. On a souvent invoqué aussi la transmission par les gouttelettes de salive projetées au moment d'une conversation.

Au contraire l'hépatite d'inoculation n'est presque pas contagieuse et sa transmission par voie digestive n'a pu s'observer que dans des occasions rarissimes. Bradley a cependant constaté l'apparition d'ictères chez deux sujets dont les femmes souffraient d'hépatite par sérum homologue.

6) **Immunité :**

Les observations cliniques et les études effectuées sur des volontaires ont montré qu'il existe une immunité vis-à-vis de leurs virus respectifs, aussi bien pour l'hépatite épidémique que pour l'hépatite d'inoculation (**immunité homologue**).

Par contre, un malade ayant subi une hépatite épidémique n'est pas immunisé envers le virus de l'hépatite d'inoculation, il peut être infecté comme un sujet n'ayant jamais présenté d'hépatite. De même, la personne ayant subi une hépatite d'inoculation n'est pas à l'abri d'une atteinte par le virus de l'hépatite épidémique (**absence d'immunité croisée entre ces deux hépatites**).

7) **Virologie :**

Bien qu'ils ne soient pas suffisants pour élucider un problème si important, les arguments ci-dessus suggèrent pourtant l'interprétation que dans les deux hépatites, malgré une parenté très proche des virus, il s'agit, semble-t-il, de deux variétés d'une même catégorie de virus avec des propriétés immunologiques différentes. Pour les différencier, on a recouru à la nomenclature suivante proposée par le Comité d'experts de l'O.M.S. :

Virus A = pour l'hépatite épidémique

Virus B = pour l'hépatite d'inoculation

Ces deux virus sont très résistants aux désinfectants ordinaires, chimiques (alcool, éther, phénol) et physiques (chaleur).

Le Virus A survit au chauffage à 56° C. pendant une ½ heure et reste vivant entre — 10° et — 20° C. après un an et demi. Dans l'eau il est aussi très résistant à la chloration. Le virus B doté d'une résistance accrue survit à une température de 60° C. pendant une heure et à une congélation de — 10° à — 20° C. pendant quatre ans et demi. Il demeure actif dans le sérum desséché à la température du laboratoire pendant une année et reste vivant dans le sang traité par la moutarde azotée.

Ces deux virus peuvent être mis en évidence dans le sang des malades ; le virus A s'y trouve uniquement pendant la phase aiguë de la maladie tandis que le virus B y est présent pendant toute la durée de l'incubation, de la période d'état et plusieurs années après la guérison (porteur sain). On soupçonne la possibilité de la présence des deux virus dans les voies respiratoires supérieures ainsi que dans les urines. Cependant, pour des rai-

sons techniques et à cause de la petite taille des germes (100 à 150 m/mu pour le virus A et seulement 26 m/mu pour le virus B), on n'a pas pu tirer de conclusion définitive à cet égard. La différence la plus caractéristique concerne les matières fécales dans lesquelles on peut trouver le virus A spécialement à la phase aiguë de la maladie, tandis qu'on a jamais pu y mettre en évidence le virus B. Ceci confirme les résultats négatifs des expériences d'ingestion par des volontaires de selles de malades souffrant d'hépatite d'inoculation alors que dans d'autres groupes de volontaires ayant ingéré des selles de malades contenant le virus A (hépatite épidémique) une hépatite apparaît après une durée variant entre 15 et 40 jours.

* * *

Hépatites d'animaux : On connaît la présence d'hépatites à virus chez divers animaux et on sait que leurs virus diffèrent de celui de l'hépatite humaine, ou tout au moins que leurs propriétés et leurs caractéristiques ne sont pas identiques.

On connaît l'**hépatite des chevaux** dont on a observé des cas en Norvège (Stagsvold 1938), en Afrique du Sud et en Angleterre. L'injection de sérum homologue aurait provoqué chez ces animaux un ictère accompagné de vertige et plusieurs cas parmi eux aboutirent à l'atrophie aiguë du foie 62 à 78 jours après l'injection.

L'hépatite des souris : Il existe plusieurs formes au point de vue virologie. En donnant précocement des antibiotiques, singulièrement de la terramycine et de l'auroéomycine à certaine souche (souche P) de souris, Gledhill et Andrewes ont mis ces animaux à l'abri de l'hépatite malgré une inoculation par le virus pathogène. La terramycine semble diminuer la multiplication des virus. On connaît encore d'autres hépatites intéressant les animaux telle que l'**hépatite du chien** (Rubarth, Suède 1945) et celle due au virus de la **fièvre de la Vallée de Rift** (pathogène pour l'homme et le mouton).

Essais de culture : Toutes les tentatives de culture et de multiplication de virus d'hépatites humaines dans différents milieux, soit dans l'embryon de poulet soit dans la culture de divers tissus humains et animaux, ont échoué. On ne connaît pas d'animal réceptif à ces virus, ce qui fait que l'homme reste le seul sujet d'étude avec pour conséquence la nécessité de prolonger les expériences sur des volontaires humains.

Symptomatologie clinique

La symptomatologie clinique de l'ictère d'inoculation se superpose, à peu de chose près, à celle de l'ictère épidémique.

Pour poser le diagnostic de l'ictère d'inoculation, il faut s'assurer que le malade n'a eu aucun contact avec un ictérique dans son entourage, et qu'il n'y a pas de notion d'épidémie de jaunisse dans la localité et dans la région où le malade a sa résidence. Il faut par contre mettre en évidence le processus responsable de l'inoculation : injections, prises de sang, intervention chirurgicale ou dentaire dans une période de quelques semaines à quelques mois précédant l'apparition des symptômes.

La maladie commence d'une **façon insidieuse** : **fatigabilité** et **manque d'entrain au travail**, **malaises**, **perte de l'appétit**, **légère hyperthermie** ne dépassant généralement pas 38°, **nausées**, parfois **vomissements**, **constipation**, tous ces symptômes peuvent se rencontrer dans la phase pré-ictérique de l'hépatite. Après quelques jours les **urines deviennent foncées** (forte élimination de bilirubine), les **selles décolorées** et l'**ictère** s'installent. Le malade se plaint de **douleurs abdominales** à localisation en barre épigastrique, le **foie devient sensible**, il y a une **hépato et parfois aussi splénomégalie**. L'apparition de cet ictère n'est pas un signe indispensable au diagnostic. Dans 20 % des cas d'hépatite, environ, il n'y a aucune trace de jaunisse. Dans la règle l'**ictérus index dépasse le chiffre de 100** pour atteindre 200 et même 300. Les **tests de floculations** (Takata, formol-gel, et surtout **thymol** et **céphaline-cholesterol**) sont souvent **positifs** et orientent sur le degré de l'atteinte hépatique.

La **ponction hépatique** révèle une dégénérescence des cellules hépatiques (cellules pleines de vacuoles) avec prolifération des cellules de Kupfer et infiltration lympho-plasmocytaire dans les espaces interlobulaires. Les examens sanguins montrent une **lymphocytose**, une **mononucléose** ainsi qu'une **leucopénie**, le taux de **prothrombine** est parfois abaissé, la **phosphatase alcaline du sérum** est souvent augmentée, la **vitesse de sédimentation globulaire** est légèrement accélérée. On accuse parfois des troubles de la fonction intestinale (**diarrhées**).

Plus rarement, dans les cas bénins, on peut observer : des **céphalées**, des **myalgies**, des **douleurs et raideurs au niveau des articulations des membres**, de la **lymphangite**, de la **conjonctivite**, du **strabisme**, de l'**urticaire**, du **prurit** et des **éruptions cutanées** de caractère polymorphe, papuleux, prurigineux à disposition centrifuge qui ne disparaissent pas rapidement ; sur l'abdomen elles peuvent ressembler au pityriasis rosé de Gibert et parfois même au psoriasis avec squames.

Dans les cas plus sévères, on peut observer en outre des **hémaremèses** de l'**agitation accompagnée de cris et d'indocilité**, les **réflexes plantaires** peuvent répondre par l'extension. On enregistre aussi parfois du délire, des convulsions et même de la tétanie ; ces trois derniers signes sont surtout observés chez des malades en état d'agonie.

La durée de la maladie est de **4 à 6 semaines**, avec une mortalité de l'ordre de deux pour mille. La **sensibilité hépatique** peut subsister longtemps après la disparition de l'ictère. Une **pesanteur dans la région hépatique**, une **intolérance aux mets gras**, une sensation de **bouche amère** le matin et de la **constipation** sont des séquelles susceptibles d'apparaître chez la plupart des malades cliniquement guéris.

Dans les cas heureusement rares de malignité, l'évolution de la maladie tourne le plus souvent à l'atrophie jaune aiguë de foie. Plus rarement et dans des cas moins dramatiques elle peut aboutir au bout d'un certain temps à une forme de cirrhose.

L'autopsie pratiquée chez des sujets morts d'hépatite d'inoculation a révélé comme cause habituelle de décès une atteinte aiguë avec dégénérescence plus ou moins complète des cellules hépatiques. Les données résultant de l'examen de 21 soldats américains, morts d'hépatite post-transfusionnelle, rapportés par Bradley (1946), sont les suivantes :

- un coma avait précédé la mort dans tous les cas,
- une encéphalite existait chez quelques-uns,
- la nécrose hépatique se révélait foudroyante et généralisée, le foie étant presque entièrement détruit sans signe de régénérescence,
- les canaux biliaires subsistaient intacts et n'étaient pas obstrués.

* * *

Voici l'histoire d'une malade morte d'hépatite d'inoculation (⁴⁴) : « ...fille de 7 ans, en parfaite santé, reçoit 5 cc. d'un sérum de convalescent de rougeole. 62 jours plus tard survient un vomissement le soir. Le 2^e jour : constipation et somnolence. Le 3^e jour : adynamie, anoréxie, douleurs abdominales généralisées, agitation et cris. La mère la punit pour ses cris intempestifs durant la nuit. Le 4^e jour : vomissements répétés ayant la couleur brune du café, apparition d'une légère jaunisse. La malade se couche sur le plancher, se roule sous les meubles et s'oppose vigoureusement à ceux qui voulaient la relever. Le soir vers 18 heures elle devient inconsciente, la température s'élève à 39°5 tandis qu'apparaissent un strabisme divergent, une flaccidité générale et un Babinski fortement positif. Le foie est ferme et dépasse d'un centimètre et demi le rebord costal. Une heure plus tard apparaissent des vomissements bruns et de la tétanie. Deux heures plus tard : cyanose, respiration de Cheyne-Sotkes et rigidité généralisée. La malade entre dans le coma et meurt peu après. L'autopsie a révélé : dans le foie : une atrophie sub-aiguë avec dégénérescence graisseuse et de grandes zones de nécrose. Au niveau du cœur : nécrose avec dégénérescence graisseuse. Les intestins présentent une nécrose superficielle avec catarrhe très accusé. Les reins sont le siège d'une nécrose et de dégénérescence graisseuse. Traces d'hémorragies dans les viscères, l'estomac et le cerveau.

* * *

Voici deux cas de la Clinique Médicale de l'Hôpital Cantonal de Genève relevés dans la statistique du Docteur Fischer (Centre du Transfusion sanguine) :

1. Mme M. F., teinturière de 66 ans, avec passé gastrique et sténose pylorique d'origine ulcéreuse ; au début de novembre 1950 elle est opérée à la Clinique chirurgicale de Genève (gastro-

entéroanastomose). Au milieu de décembre : elle présente un zona intercostal. Au milieu de janvier 1951 : amélioration du zona mais apparition d'un ictère (environ deux mois et demi après l'opération) avec :

Takata : douteux

Thymol (+)

Céphaline-Cholestérol (+)

Selles : peu décolorées

Bilirubine : dans les urines

Température : subfébrile.

La relation entre le zona et l'hépatite d'inoculation (les deux maladies d'origine virale) fait l'objet de discussions et d'un exposé du professeur Roch (janvier 1951).

2. Mme Antoinette D. (79 ans) à une anamnèse chargée : varices, phlébites à répétition, tachyarythmie, arthrose des genoux, hémorragie intestinale après traitement par le Tromexan.

Elle reçoit en mai 1950 des injections d'Irgapyrine, de Digilanide, de pénicilline ainsi que du sang (quatre transfusions). Elle continue à être hospitalisée à la Clinique médicale et ensuite à l'établissement de Beau-Séjour. En janvier 1951 (cinq mois, environ, après les transfusions), elle accuse des douleurs dans l'hypochondre droit, les urines sont plus foncées qu'habituellement. Le 2^e jour : urticaire généralisée et prurit. Le 3^e jour : les téguments deviennent jaunes. Le 4^e jour : les selles sont décolorées et claires, l'appétit est fortement réduit avec dégoût pour la viande, et fatigue intense. Le 5^e jour : la température est à 37° 7, le foie ne dépasse pas le rebord costal, il est percutable sur dix centimètres, sa percussion et sa palpation sont douloureuses, manœuvre de Murphy (+).

Après un traitement par l'Agocholine, la Méthionine, le Felo-flux, le Béczyme, le Benerva et un régime hyperprotéiné et dégraissé, l'ictère disparaît lentement après 6 semaines :

Examens pratiqués après deux
mois de guérison

tests de floculation tous (+)
ictérus index 100
Bilirubine directe 37 mg/l
prothrombine 78 %
Cholestérol 140 mg/l

Après 5 ans (séjour de 1955) : Elle présente des troubles vésiculaires, des douleurs hépatiques, des nausées, de plus elle ne

supporte pas le régime ordinaire. Il s'agit sans doute d'une évolution vers la cirrhose.

* * *

Cas suivi par nous-mêmes à la Clinique médicale de Genève :
« ... Mme D., 82 ans, entre dans le service en janvier 1955 avec un purpura généralisé. De plus elle présente des céphalées, un état subfébrile, un signe du lacet et une résistance capillaire diminuée à l'angioستéréomètre. Le sang est très pauvre en plaquettes. En l'absence d'une notion d'intoxication médicamenteuse nous posons le diagnostic de thrombocytopénie essentielle et nous appliquons un traitement par la cortisone. Bien améliorée, la malade quitte le service pour revenir quelques semaines plus tard pour les mêmes troubles (août 1955). Cette fois on pratique une transfusion sanguine de 400 cc. par jour au début du séjour, ces transfusions sont ensuite espacées pendant deux mois. Elle reçoit en outre de l'A.C.T.H. (40 mg par jour) et de la cortisone (200 mg par jour) ainsi que de la radiothérapie splénique. Sous l'effet du traitement les pétéchies disparaissent tandis que les plaquettes augmentent dans le sang.

Le 22 décembre (environ 4 mois et demi après la première transfusion) un ictère apparaît et les examens de laboratoires donnent les résultats suivants :

Epreuves de floculations (+)	{	cholectérol total : 276 mg % cholestérol estérifié : 137 mg %
ictéris index : 70		
Bilirubine totale : 6,4 mg %		

Chez notre malade, la possibilité d'un ictère d'inoculation consécutif aux injections médicamenteuses pratiquées dans le service semble peu probable en raison des précautions rigoureuses prises de manière à assurer une stérilisation efficace des seringues et des instruments. On ne saurait songer non plus à un ictère infectieux en l'absence de tous cas semblable dans le service. Le diagnostic d'une hépatite d'inoculation du type post-transfusionnel ne fait donc l'objet d'aucun doute.

* * *

Voici enfin une brève histoire d'hépatite d'inoculation (type par injections) survenue à deux paysans iraniens observés par nous-mêmes sur les lieux :

...En été 1956, dans un hameau près de Kermanchah (Ouest-IRAN) quelques cas d'ictères apparaissent sans suite mortelle :

G., homme de 48 ans, souffre depuis son enfance d'une migraine hémifaciale. Il est par ailleurs bien portant.

A., homme de 42 ans, se plaint depuis sa jeunesse de douleurs sciatiques dues à une discopathie lombaire. Tous les deux n'avaient jamais présenté les signes d'une affection hépatique.

Au printemps de la même année, ils ont reçu, parmi d'autres paysans de la même localité, des injections pratiquées par un officier de santé. **G.** reçoit une injection de quinine intra-musculaire visant de récents accès de paludisme. **A.** subit une injection de pénicilline motivée par une broncho-pneumonie. Selon les renseignements que nous avons recueillis, le praticien en question faisait ses injections chez tous les malades avec la même aiguille qu'il se contentait de rincer à l'eau chaude et après désinfection avec un tampon d'ouate imbibé d'éther. Trois mois plus tard environ une crise de migraine semblable aux autres oblige **G.** à cesser le travail sur le champ et à regagner la maison. Le lendemain il sent des douleurs dans la région hépatique et prend du yoghourt et des tisanes. L'après-midi du même jour il vomit de la bile, perd complètement l'appétit et devient constipé ; trois jours après sa femme remarque un teint jaune qui s'accroît de plus en plus. Le malade se rappelle avoir eu du prurit et des petites taches sur l'abdomen et les cuisses ; il garde le lit pendant 25 jours et se nourrit exclusivement de melons, de pastèques, de yoghourt et de légumes verts. La guérison survient ensuite.

Après un délai identique, **A.** se sent un beau jour las et éreinté. Il mange du bœuf bouilli offert par un voisin. La fatigue et une sorte de malaise l'obligent à ne plus quitter la maison ; il attribue ses malaises à la mauvaise qualité de la viande ingérée. Le lendemain soir il devient jaune, la constipation s'installe et il perd l'appétit ; il prend aussi des tisanes, des pastèques et des légumes. Son ictère dura plus de 4 semaines.

A l'examen pratiqué six mois après leur guérison, le foie dépassait légèrement le rebord costal chez les deux patients. **A.** avait la région hépatique sensible et tous les deux ne pouvaient supporter ni les œufs ni le beurre fondu faute de quoi ils ressentaient une lourdeur du foie et avaient la bouche amère le lendemain matin, et cela ensuite pendant quelques jours.

Prophylaxie et traitement

L'importance du problème de l'hépatite d'inoculation attire la vigilance et l'attention du corps médical sur la nécessité de recourir à des mesures préventives rigoureuses pour éviter cet accident. La prophylaxie exige un contrôle sévère dans les domaines suivants :

1. **DONNEURS DU SANG** : L'agent de l'hépatite d'inoculation, le virus B, reste dans le sang avant et longtemps après la maladie. Le repérage de tels sujets, véhicules de virus ou « **porteurs sains** » est donc le fait primordial.

Bien que nos moyens actuels de diagnostic ne nous permettent pas de démasquer ces « porteurs sains », il faudrait cependant pousser les investigations de façon consciencieuse et faire l'anamnèse complète de chaque donneur en insistant sur l'état hépatique par des explorations cliniques et éventuellement de laboratoire.

Exception faite pour les circonstances imprévues et urgentes (choc grave consécutif à une hémorragie interne ou externe avec pincement sphgmomanométrique et pouls au delà de 120, survenue loin d'un centre muni du matériel approprié : blessé sur le front de guerre, accident de la circulation à grande distance d'une agglomération), on peut risquer une jaunisse si cela permet de sauver une vie humaine par la transfusion de sang d'un sujet ou d'un lot douteux ; autrement tant que le danger de mort n'est pas imminent, on devrait s'abstenir d'injecter le sang d'un sujet ayant présenté une jaunisse dans les 20 derniers mois.

Dans les Centres de transfusions, on ne doit pas pratiquer de prélèvement de sang chez tout sujet suspect, c'est-à-dire ayant

une hépatomégalie, un ictérus index élevé et des tests hépatiques — surtout le thymol et la céphaline-cholestérol-positifs. Il faut en outre s'assurer qu'une jaunisse ou des symptômes d'hépatite anictérique (anoréxie, nausées, fatigabilité et éventuellement des urines foncées) ne sont pas survenus chez le donneur voire même dans son entourage.

2. **SANG** : Le milieu habituel dans lequel le virus B de l'hépatite d'inoculation se rencontre est le sang à l'état frais ou desséché et les produits qui en dérivent (vaccins, plasma, sérum, thrombine, fibrinogène). La contamination par le sang infecté ou ses dérivés peut être le fait d'une inoculation d'une quantité minime de l'ordre d'une fraction de dixième de millimètre cube.

Ce qui doit attirer notre attention, ce sont les diverses méthodes de conservation et les préparations faites à base de sang humain. Aujourd'hui il est d'une évidence incontestable qu'il faut éviter les « pools de plasma » provenant d'un grand nombre de donneurs qui ont constitué la cause primordiale de la dissémination du virus B.

Les essais effectués au moyen des rayons U.V. et de la moutarde azotée dans le but de stériliser le pool de plasma de ses virus se sont montrés infructueux. Sborov, Giges et Mann (1953) ont soumis une partie d'un pool de plasma aux rayons U.V., tandis que l'autre partie de ce même pool n'était pas irradiée. L'injection de ces deux lots de plasma à deux groupes distincts de soldats blessés lors de la guerre de Corée a révélé que l'incidence de l'hépatite était presque la même dans les deux groupes.

Si on laisse vieillir le plasma à la température du laboratoire, l'expérience montre que la virulence du virus diminue d'une façon considérable pour autant qu'on évite le risque de contamination par d'autres germes.

La prévention des accidents d'inoculation impose de réduire le nombre des donneurs à 10, au maximum à 20 par pool et de préparer autant que possible du plasma sec individuel.

3. **Instruments et appareillage** : Les instruments médico-chirurgicaux en contact avec le sang humain jouent aussi un grand rôle dans la transmission de l'hépatite d'inoculation. Une simple trace de sang infecté sur la seringue ou l'aiguille suffira à exposer le sujet inoculé au danger d'un ictère d'inoculation. La plus grande mesure d'hygiène à respecter consiste dans un nettoyage et une désinfection minutieuses des instruments ; il faut mettre hors d'usage tout instrument souillé et défectueux. A. André et

Mme Gol-Karny rapportent une diminution considérable d'accidents post-transfusionnels (de 13 % à 4 %) après la modernisation des appareillages de leur centre de transfusion sanguine.

Il ne faut pas se contenter du rinçage des instruments par les agents chimiques (comme cela se voit encore un peu partout). La désinfection doit être effectuée au moyen de la chaleur sèche à 160° pendant 30-60 minutes.

A la Clinique Médicale Universitaire de Genève nous traitons les instruments de la manière suivante :

- 1) Les seringues, trocars, aiguilles ainsi que d'autres objets de ce genre sont tout d'abord, après usage, lavés et rincés à l'eau chaude du robinet sous pression.
2. Un nouveau rinçage se fait à l'alcool — éther —. Les aiguilles étant traitées en plus par le silicone à 2 %.
3. Essuyage et séchage par des tampons de gaze.
4. On place les instruments dans des bocal à seringues que l'on porte au four à air chaud à 160° pendant une demi-heure.

* * *

Dans les cas où il s'agit d'un grand nombre d'injections (par exemple la vaccination en masse), il faudrait au moins rincer la seringue et changer l'aiguille après chaque injection.

4. **Receveurs** : Les receveurs de sang ou de ses dérivés sont souvent des sujets bien-portants (parturientes-vaccinés) et par ce moyen on risque de les rendre malades voire victimes d'une atrophie aiguë de foie. Sachons que, en plus de toutes les précautions prises, il faut s'abstenir de faire une piqûre provenant de sang humain si elle n'est pas « vraiment » nécessaire. Bradley est d'avis que chaque médecin doit hésiter à pratiquer une injection de vaccin ou de sérum avant d'avoir pesé toutes les conséquences possibles.

Pour la protection des receveurs, on a proposé l'administration de gamma-globulines préparées par fractionnement du plasma humain à raison de 0,022 ml par kilo de poids, par la voie intraveineuse ou intramusculaire, avec un intervalle de quatre semaines, entre deux injections, pour avoir de bons résultats. La richesse en anticorps de ces globulines protégerait l'organisme envers toute invasion du virus de l'hépatite.

5. **MESURES ADMINISTRATIVES** : chaque centre hospitalier ou transfusionnel ainsi que chaque praticien doit garder dans ses archives un dossier concernant les injections et toute action médicale relative au sang et faire une anamnèse et un examen clinique détaillé des donneurs, tout en prenant note du numéro du lot de plasma et la spécification de tout sérum ou vaccin injecté, dans le dossier du receveur. En plus il faut faire le contrôle après intervention de chaque receveur, le rendre attentif à la possibilité d'incidents éventuels et lui recommander dès l'apparition de signes d'ictère dans les six prochains mois de mettre son médecin au courant aussitôt. De son côté le médecin doit obligatoirement déclarer au Département de l'hygiène publique chaque cas d'ictère avec suspicion d'hépatite à virus en y joignant l'anamnèse et surtout le numéro et d'autres spécifications du produit responsable.

TRAITEMENT

Une fois l'ictère installé, il faut recourir au traitement de routine des jaunisses, à savoir : **repos et régime** : restriction des lipides, protides à volonté et augmentation des rations d'hydrates de carbone.

Le malade doit rester au lit jusqu'à la disparition de son teint jaune et des phénomènes subjectifs qui l'accompagnent.

Dans les premiers jours de la maladie : donner du lait écrémé, des jus de fruits, des tisanes (3-4 litres par jour).

Après une semaine : on ajoute des légumes cuits, du riz avec du beurre frais, des compotes, du yoghourt.

On commence à donner de la viande et des poissons maigres dès la recoloration des selles.

MEDICATION : on prescrit des **désinfectants des voies biliaires** (salicylate de soude 2-3 gr/jour, urotropine $\frac{1}{2}$ à 1 gr/jour), etc. Pour la régénérescence des cellules hépatiques : **extraits hépatiques**, méthionine, vitamines B et C et surtout B₁₂, **des cholangogues** (sulfate de Mg, huile d'olive 20-30 cc le matin à jeun, et diverses spécialités pharmaceutiques en vue d'augmenter l'écoulement biliaire.

— Goutte à goutte rectal glucosé à 40 %.

— Cure thermale 5-6 mois après la guérison.

Dans les cas sévères on pratique le tubage duodenal voire même le drainage chirurgical.

On peut aussi recourir à la Tétracycline, médication que K.N. Gour * préfère à la méthionine parce que sur 13 cas d'hépatites à virus traitées par la Tétracycline, la guérison est survenue dans tous les cas dans le bref délai de 2 à 3 semaines.

— Tout récemment on a prescrit avec succès la cortisone et ses dérivés en particulier la prednisone à raison de 30 mg/jour, traitement qui semble être efficace dans la plupart des cas.

* Indian Pratitioner Sep. 1956.

R É S U M É

L'hépatite d'inoculation ou hépatite sérique due au virus B, a une symptomatologie clinique identique à celle de l'hépatite épidémique ou infectieuse dite à virus A. Dans les deux cas, la maladie commence par de l'anorexie, des nausées, de la fatigabilité et une lourdeur épigastrique. On ne dispose pas d'un critère clinique spécifique pour différencier ces hépatites l'une de l'autre. Le seul argument valable réside dans la période d'incubation qui est de 2 à 6 mois pour l'hépatite d'inoculation, beaucoup plus courte pour l'hépatite épidémique. Il faut noter aussi que le virus B ne se trouve que dans le sang humain et ne peut être transmis que par du sang infecté ou par des instruments souillés par contact avec lui. A part l'éventualité de séquelles hépatiques plus ou moins graves, la maladie peut se terminer par l'atrophie jaune aiguë du foie et par la mort du patient.

Le fait qu'il n'existe aucun animal susceptible d'être inoculé par les virus en question complique singulièrement les recherches destinées à révéler les caractères de ces virus, à éliminer les porteurs de germes sains recrutés comme donneurs de sang et à mettre au point un test immunologique spécifique. Il en résulte aussi que la plupart des expériences doivent être effectuées sur des volontaires humains.

CONCLUSIONS

L'hépatite d'inoculation, cause parfois dramatique d'un grand nombre de décès chez des sujets dont certains étaient en parfaite santé, a contribué à diminuer le prestige de la médecine dans sa lutte contre les dangers qui menacent la Société. Elle a décimé les soldats et la population civile pendant la dernière guerre mondiale.

Aujourd'hui, on ne peut plus la considérer comme un fléau de la médecine, grâce aux précautions mises en œuvre dans les domaines concernant le sang humain : désinfection des instruments, soins dans la préparation du sang et de ses dérivés et surtout élimination des pools de plasma provenant d'un nombre considérable de donneurs. Elle demeure, malgré cela, un des problèmes qui préoccupent la médecine actuelle. Il faut par conséquent attirer l'attention du Corps médical dans son ensemble sur cet important problème ; médecins, chirurgiens, dentistes ainsi que laborantines et infirmières doivent tous être au courant des mesures à prendre pour éviter les accidents. En attendant les résultats sans doute fructueux des expériences en cours et jusqu'alors, ils devront se rappeler qu'il ne faut **« ni piquer, ni injecter, ni transfuser sans avoir réfléchi au préalable à toutes les conséquences possibles »**.

BIBLIOGRAPHIE

1. AGASSE-LAFONT, E. — *Les incidents et accidents de la transfusion de sang*. Le Monde Méd., 49, 914, 1939.
2. ALLEN, J.G., INOUE, H.S., SYKES, C. — *Homologous Serum Jaundice and pooled plasma, attenuating effect of room temperature storage on its virus agent*. Ann. Surg. 138, 476, 1953.
3. ANDRE, A., Mme GOL. KARNY. — *Quelques considérations statistiques au sujet des réactions post-transfusionnelles*. Rev. méd., Liège, 8, 283, 1953.
4. ANDERSEN, T.T., TULINUS, S. — *The Etiology of Hepatitis Epidemica*. Acta Med. Scand., 95, 497, 1938.
5. BEESON, P.B. — *Jaundice occurring one to four months after Transfusion of Blood or plasma*. J. Amer. Med. Assoc., 121, 1332, 1943.
6. BEESON, P.B., CHESNEY, G., MC FARLAN, A.M. — *Hepatitis following Injection of Mumps Convalescent Plasma*. Lancet, 1, 814, 1944.
7. BICKEL, G., DUBOIS, J.P., DUCOMMUN, P. — *Les ictères d'Inoculation*. Rev. Méd. Suisse Rom., 10, 625, 1947.
8. BRIGHTMAN, I.J., KORNS, R.F. — *Homologous Serum Jaundice in Recipients of Blood plasma*. J. Amer. Med. Assoc., 135, 268, 1947.
9. BRADLEY, W.H. — *Homologous Serum Jaundice*. Proc. Roy. Soc. Med., 39, 649, 1946.
10. BRADLEY, W.H., LOUTIT, J.F., MAUNSELL, K. — *An Episode of Homologous Serum Jaundice*. Brit. Med. J., 2, 268, 1944.
11. BRIODY, B.A. — *Viral Hepatitis*. Schweiz. Ztsch. Allg. Path. Bakt., 16, 285, 1953.
12. BURNET, F.M. — *Principals of Animal Virology*. New-York Acad. Press. Inc. 1955.

13. CAPPS, R.B., BENNETT, A.M., STOKES, J. — *A prolonged outbreak of infectious Hepatitis in Nurses due to a group of small children serving as a Reservoir of the Virus*. J. Clin. Invest., 29, 802, 1950.
14. CHABROL, E. — *Les Ictères dans le « Traité de Médecine », tome 8*, Paris-Masson, 1948.
15. DRAKE, M.E., BARONDESS, J.A., BASHE, W.J., HENLE, G., HENLE, W., STOKES, J., PENNELL, R.B. — *Failure of convalescent Gamma globuline to Protect against Homologous Serum Hepatitis*. J. Amer. Med. Assoc., 152, 690, 1953.
16. ESSEN, K.W., LEMBKE, A. — *Neue Experimentelle Studien über das virus der Hepatitis epidemica*. Schweiz. Ztsch. Allg. Path. Bakt., 16, 289, 1953.
17. FARQUHAR, J.D., STOKES, J., WHITLOCK, C.M., BLUEMLE, L.W., GAMBESCIA, J.M. — *Studies on the Use of Aureomycin in Hepatic Disease*. Amer. J. Med. Sc., 220, 166, 1950.
18. FISCHER, R. — *A propos de l'ictère épidémique et de l'ictère par inoculation*. Méd. Hyg. (Genève), 12, 304, 1954.
19. FRANCIS, T., FRISCH, A.W., QUILLIGAN, J.J. — *Demonstration of infectious Hepatitis virus in presymptomatic Period after Transfer by Transfusion*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 61, 276, 1946.
20. GAULD, R.L. — *Field Studies relating to Immunity in Infectious Hepatitis and homologous Serum Jaundice*. Amer. J. Pub. Health, 37, 400, 1947.
21. GLEDHILL, A.W., DICK, G.W.A., ANDREWES, C.H. — *Production of Hepatitis in Mice by the combined Action of two filterable Agent*. Lancet, 2, 509, 1952.
22. GLEDHILL, A.W., ANDREWES, C.H. — *A. Hepatitis Virus of Mice*. Brit. J. Exper. Path., 32, 559, 1951.
23. GROSSMAN E.B., STEWART, S.G., STOKES, J. — *Post Transfusion Hepatitis in Battle Casualties and a Study of its Prophylaxis by means of human Immune Serum Globuline*. J. Amer. Med. Assoc., 129, 991, 1945.
24. HASSIG, A., RUETTE, B. VETTIGER, K. — *Zur Frage der Hepatitisübertragung durch Blut und Plasmatransfusionen*. Schweiz. Med. Wschr., 83, 487, 1953.
25. HAVENS, W.P., WARD, R., DRILL, V.A., PAUL, J.R. — *Experimental Production of Hepatitis by Feeding Icterogenic Materials*. Proc. Soc., Exper., Biol. Med., 57, 206, 1944.
26. HAVENS, W.P. — *Experiment in Cross Immunity between infectious Hepatitis and homologous Serum Jaundice*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 59, 148, 1945.

27. HENLE, W., HARRIS, S. HENLE, G., HARRIS, T.N., DRAKE, M.E., MANGOLD, F., STOKES, J. — *Studies on the Agent of infectious Hepatitis*. J. Exper. Med. 92, 271, 1950.
28. HERZBERG, K. — *Der Kanarienvogel als Versuchstier in der Hepatitis-Contagiosa-Forschung*. Klin. Wschr., 22, 676, 1943.
29. HOWELLS, L., KERR, D. — *Hepatitis after Penicillin Injection*. Lancet, 1, 51, 1946.
30. HUGHES, R.P. — *Post-Penicillin Jaundice*. Brit. Med. J., 2, 685, 1946.
31. JORDAN, J., MIRICK, G.S., *Hepatitis in Mice, of presumed Viral origin*. Bull. Johns. Hopkins Hosp., 89, 326, 1951.
32. JUNET, R., JUNET, W. — *Purpura hémorragique chez une femme âgée, Transfusion, guérison, ictère infectieux transmis par un donneur de sang*. Revue Méd. Suisse Rom., 58, 537, 1938.
33. JUNET, R., ALPHONSE, P. — *Hépatite épidémique*, extrait (Les Ultra-Virus des maladies humaines). Paris Maloine, 1948.
34. KIMURA, R., HOTTA, S. — *Experimental Studies of infectious Hepatitis*. Acta Sch. Med. Uni. Kioto (Japan), 30, 133, 1952.
35. LANGEN, C.D. — *Clinical Aspect of Hepatitis*. Schweiz. Ztschr. Allg. Path. Bakt., 16, 435, 1953.
36. LARIN, N.M. — *Canine hepatotropic Virus in the natural Host*. Schweiz. Ztschr. Allg. Path. Bakt., 16, 614, 1953.
37. LEPINE, P., SOHIER, R. — *Techniques de laboratoire appliquées au diagnostic des maladies à virus*. Paris Masson, 1954.
38. LOUTIT, J.F., MAUNSELL, K. — *Prévention of homologous Serum Jaundice*. Brit. Med. J., 2, 759, 1945.
39. MAC CALLUM, F.O., BAUER, D.J. — *Homologous Serum Jaundice, Transmission Experiments with human Volunteers*. Lancet, 1, 622, 1944.
40. MC COLLUM, R.W. — *The Size of Serum Hepatitis Virus*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 81, 157, 1952.
41. MALLORY, T.B. — *The Pathology of epidemic Hepatitis*. J. Amer. Med. Assoc., 134, 655, 1947.
42. MARTIN ODIN. — *The Result of Measures against Inoculation Hepatitis in Gothenburg (Sweden)*. Schweiz. Ztschr. All. Path. Bakt., 16, 302, 1953.
43. MENDELSSOHN, K., WITTS, L.J. — *Transmission of Infection during Withdrawal of Blood*. Brit. Med. J., 1, 625, 1945.

44. MINISTRY OF HEALTH. — *Memorandum prepared by medical officers of Ministry of Health on Homologous Serum Jaundice.* Lancet, 1, 83, 1943.
45. MOLLISON, P.L. — *Blood Transfusion in Clinical Medicine.* Oxford, Blackwell, 1951.
46. MORGAN, H.V., WILLIAMSON, D.A.J. — *Jaundice following Administration of Human Blood Product.* Brit. Med. J., 1, 750, 1943.
47. MURPHY, H.M. — *The Transmission of infectious Hepatitis by Blood Transfusion, A report of two Cases.* Gastroentology, 5, 449, 1945.
48. OLIN, G. — *A. Hepatitis Epidemia Presumably Spread by Water.* Acta Med. Scand., suppl., 196, 381, 1947.
49. OLIPHANT, J.W., HOLLAENDER, A. — *Homologous Serum Jaundice, Experimental Inactivation of etiologic Agent in Serum by U.V. irradiation.* Publ. Health Rep., 61, 598, 1946.
50. OLIPHANT, J.W. — *Jaundice following Administration of Human Serum.* Bull. N. Y. Acad. Med., 20, 429, 1944.
51. PELLISSIER, A. — *Existence à Brazzaville du virus de l'ictère épidémique d'Oubangui, Rôle des moustiques dans sa transmission.* Bull. Soc. Path. Exot., 45, 304, 1952.
52. PILETTA, P. — *Contribution à la recherche d'un test biologique de l'hépatite épidémique.* Ann. Méd., 55, 6, 1954.
53. RAPPAPORT, E.M. — *Hepatitis following Blood or Plasma Transfusion. Observation in thirty-three Cases.* J. Amer. Med. Assoc., 128, 933, 1945.
54. *Rapport sur la 1re Session du Comité d'experts de l'hépatite à virus.* (O.M.S. série rapp. tech., 62, 1953.
55. *Report of the Incidences of homologous Serum Jaundice following the Use of Surplus dried plasma.* J. Amer. Med. Assoc., 135, 714, 1947.
56. RUBARTH, S. — *Hepatitis in der Veterinärmedizin.* Schweiz. Ztschr. Allg. Path. Bakt., 16, 587, 1953.
57. SAMESHIMA, Y. — *Serum Hepatitis following whole Blood Transfusion.* J. Amer. Med. Wom. Assoc., 10, 9, 1955.
58. SBOROV, V.M., GIGES, B., MANN, J.D. — *Incidence of Hepatitis following-up Study in 587 Korean Casualties.* Arch. Int. Med., 92, 678, 1953.
59. SCICLOUNOFF, F. — *Transfusion du sang.* Lausanne, Payot, 1945.
60. SCOTT, R.B. — *The Complications of Blood Transfusion in Keynes, Blood Transfusion, London & Bristol Keynes, 1949.*

61. SHERLOCK, S. — *Biochemical Aspects of acute Hepatitis*. Schweiz. Ztschr. Allg. Path. Bakt., 16, 462, 1953.
62. SHAFFER, J.M., BLUEMLE, L.W., SBOROV, V.M. — *Studies on the Use of Aureomycin in Hepatic Disease*. Amer. J. Med. Sc., 220, 173, 1950.
63. SPURLING, N., SHONE, J., VAUGHAN, J.M. — *The Incidence, Incubation Period and Symptomatology of homologous Serum Jaundice*. Brit. Med. J., 2, 409, 1946.
64. STEINER, R.E. — *Five Cases of Jaundice following Transfusion of whole Blood or human Plasma*. Brit. Med. J., 1, 110, 1944.
65. SULKIN, S.E., PIKE, R.M. — *Laboratory acquired infections*. J. Amer. Med. Assoc., 147, 1740, 1951.
66. UNGER, R.H. — *Homologous Serum Hepatitis as a Complication of Transfusion*. N.Y. St. J. Med., 55, 1881, 1955.
67. VOEGT, H. — *Zur Aetiologie der Hepatitis epidemica*. Münch. Med. Wschr., 89, 76, 1942.
68. WELSCH, M. — *Les hépatites à virus dans Fondation Interuniversitaire pour l'étude et le traitement de la Poliomyélite et des maladies à virus*. Bruxelles, Méd., 19, 959, 1956.
69. WISEMAN, B.K., DOAN, C.A. — *Studies in Hemolytic Jaundice*. Ohio St. Med. J., 30, 493, 1934.
70. WOLF, A.M., MASON, J., FITZPATRICK, W.J., SCHWARTZ, S.O., LEVISON, S.O. — *Ultraviolet Irradiation of human Plasma to control homologous Serum Jaundice*. J. Amer. Med. Assoc., 135, 476, 1947.

